

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problems Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

# **Prepn. of more stable niosome(s) - useful in prepn. of cosmetic creams, pharmaceutical prods. etc. and obtd. with non-ionic lipid phase and an aq. phase**

**Patent Number : GB2189457**

*International patents classification : B01J-013/02 B01J-013/08 A61K-007/06 A61K-007/32 A61K-007/40 A61K-007/42 A61K-007/46 A61K-007/48 A61K-009/10 A61K-009/127 A61K-009/50 A61K-037/48 A61K-039/00 A61K-047/44 B01F-017/00*

**\* Abstract :**

GB2189457 A Formation of niosomes from a non-ionic lipid phase and an aq. phase, the niosomes comprising a single lipid lamella or 2 or more concentric lipid lamellae encapsulating an aq. phase (E), the niosomes being dispersed in an aq. medium (D), is carried out with a non-ionic lipid(s) contg. at least one cholesterol phosphate (I). The (I) is used in free acid form or is neutralised with a NH<sub>4</sub> or alkali(ne earth) metal cation, and it is added to the lipid phase at 1-40 wt.% based on total wt. of the phase.

USE/ADVANTAGE - The niosomes have improved stability and they are suitable for use in the prepn. of cosmetic compsns., e.g. when phase E encapsulated in them comprises a moisturiser, etc.; for artificial tanning agents, for water soluble sunscreens, antiperspirants, deodorants, astringents, freshening prods., tonics, cicatrizing prods., keratolytic prods., depilatories, perfumed waters, colourants, antidandruff agents, antiserorrhoic agents, oxidising or reducing agents, animal or vegetable tissue extracts etc. The niosomes are also suitable for pharmaceutical prods., when phase E comprises a vitamin, hormone, enzyme, vaccine, anti-inflammatory agent, antibiotic or bactericide.

GB2189457 B Formation of niosomes from a non-ionic lipid phase and an aq. phase, the niosomes comprising a single lipid lamella or 2 or more concentric lipid lamellae encapsulating an aq. phase (E), the niosomes being dispersed in an aq. medium (D), is carried out with a non-ionic lipid(s) contg. at least one cholesterol phosphate (I). The (I) is used in free acid form or is neutralised with a NH<sub>4</sub> or alkali(ne earth) metal cation, and it is added to the lipid phase at 1-40 wt.% based on total wt. of the phase.

USE/ADVANTAGE - The niosomes have improved stability and they are suitable for use in the prepn. of cosmetic compsns., e.g. when phase E encapsulated in them comprises a moisturiser, etc.; for artificial tanning agents, for water soluble sunscreens, antiperspirants, deodorants, astringents, freshening prods., tonics, cicatrizing prods., keratolytic prods., depilatories, perfumed waters, colourants, antidandruff agents, antiserorrhoic agents, oxidising or reducing agents, animal or vegetable tissue extracts etc. The niosomes are also suitable for pharmaceutical prods., when phase E comprises a vitamin, hormone, enzyme, vaccine, anti-inflammatory agent, antibiotic or bactericide. (10pp Dwg.No 0/0)

GB2189457 B Formation of niosomes from a non-ionic lipid phase and an aq. phase, the niosomes comprising a single lipid lamella or 2 or more concentric lipid lamellae encapsulating an aq. phase (E), the niosomes being dispersed in an aq. medium (D), is carried out with a non-ionic lipid(s) contg. at least one cholesterol phosphate (I). The (I) is used in free acid form or is neutralised with a NH<sub>4</sub> or alkali(ne earth) metal cation, and it is added to the lipid phase at 1-40 wt.% based on total wt. of the phase.

USE/ADVANTAGE - The niosomes have improved stability and they are suitable for use in the prepn. of cosmetic compsns., e.g. when phase E encapsulated in them comprises a moisturiser, etc.; for artificial tanning agents, for water soluble sunscreens, antiperspirants, deodorants, astringents, freshening prods., tonics, cicatrizing prods., keratolytic prods., depilatories, perfumed waters, colourants, antidandruff agents, antiserorrhoic agents, oxidising or reducing agents, animal or vegetable tissue extracts etc. The niosomes are also suitable for pharmaceutical prods., when phase E comprises a vitamin, hormone, enzyme, vaccine, anti-inflammatory agent, antibiotic or bactericide. (Dwg.0/0)

**DE3713492**

C Prepn. of niosome dispersions in aq. carriers comprises encapsulation of an aq. phase in one or several concentric lipid shells of one or more nonionic lipid components contg. cholesterol phosphate or its alkali metal or (opt. substd.) ammonium salt (pref. 5-40 wt.%) and opt. the usual stabilisers.

Pref. lipid components are nonionic linear or branched polyglycerol ethers, glycolipids, higher OH-substd. fatty acid amides, and adducts of ethylene oxide and fatty alcohols or sterols.

USE - The prods. are carriers for cosmetic, pharmaceutical and nutritional prepn.s., e.g. pastes, creams, lotions, etc. (Dwg.0/0)

**\* Publication data :**

Patent Family : GB2189457 A 19871028 DW1987-43 \* AP:  
1987GB-0009532 19870422  
DE3713492 A 19871029 DW1987-44 AP: 1987DE-3713492  
19870422  
AU8771860 A 19871029 DW1987-50  
FR2597346 A 19871023 DW1987-50 AP: 1986FR-0005777  
19860422  
NL8700957 A 19871116 DW1987-50 AP: 1987NL-0000957  
19870422  
JP63023737 A 19880201 DW1988-10 AP: 1987JP-0097664  
19870422  
ES2003051 A 19881001 DW1989-29 AP: 1986ES-0005777  
19860422  
CH-672073 A 19891031 DW1989-45  
GB2189457 B 19900404 DW1990-14  
IT1208396 B 19890612 DW1991-34  
CA1304996 C 19920714 DW1992-38 B01J-013/08 Fre AP:  
1987CA-0535103 19870421  
DE3713492 C2 19930121 DW1993-03 B01J-013/02 11p AP:  
1987DE-3713492 19870422  
JP93047258 B 19930716 DW1993-31 B01J-013/02 9p FD: Based  
on JP63023737 AP: 1987JP-0097664 19870422  
BE1005481 A4 19930810 DW1993-36 A61K-000/00 29p AP:  
1987BE-0000435 19870422  
Priority n° : 1986FR-0005777 19860422

**\* Patentee & Inventor(s) :**

Patent assignee : (OREA) L'OREAL SA  
Inventor(s) : HANDJANI R; RIBIER A; VANLERBERGHE G;  
HANDJANI RM; VANIERBERG G

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

---

Covered countries : 11  
Publications count : 14

• Accession codes :

Accession N° : 1987-301197 [43]  
Sec. Acc. n° CPI : C1987-128124

• Derwent codes :

Manual code : CPI: A10-E08 A12-V01  
A12-V04 B01-D02 B02-V02 B02-Z B03-L  
B04-B01B B04-B02C B04-B02D B04-  
B04A2 B04-B04A3 B10-E04C B12-A01  
B12-A07 B12-D07 B12-L01 B12-L02 B12-  
L05 B12-L07 B12-L08 B12-M11F D07-B  
D08-B03 D08-B09 D10-A05 D10-B01 E10-  
D03C E10-E04G E10-E04K  
Derwent Classes : A25 A96 B05 D21 E19

• Update codes :

Basic update code : 1987-43  
Equiv. update code : 1987-44; 1987-50;  
1988-10; 1989-29; 1989-45; 1990-14; 1991-  
34; 1992-38; 1993-03; 1993-31; 1993-36

---

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

①⑨ BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑪ **DE 37 13 492 A 1**

⑳ Aktenzeichen: P 37 13 492.2  
㉔ Anmeldetag: 22. 4. 87  
㉕ Offenlegungstag: 29. 10. 87

㉖ Int. Cl. 4:  
**B01J 13/02**

A 61 K 7/00  
A 61 K 7/48  
A 61 K 7/42  
A 61 K 7/32  
A 61 K 7/46  
A 61 K 7/06  
A 61 K 9/10  
A 61 K 37/48  
A 61 K 39/00  
// A61K 7/155,31/57,  
31/355

Urhebereigentum

DE 37 13 492 A 1

③⑩ Unionspriorität: ③② ③③ ③①  
22.04.86 FR 86 05777

⑦① Anmelder:  
L'Oreal, Paris, FR

⑦④ Vertreter:  
Kinzebach, W., Dipl.-Chem. Dr.phil.; Riedl, P.,  
Dipl.-Chem.Dr.rer.nat., Pat.-Anw., 8000 München

⑦② Erfinder:  
Handjani, geb. Vila, Rose-Marie; Ribier, Alain, Paris,  
FR; Vanlerberghe, Guy, Villevaude, FR

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤④ Verfahren zur Herstellung einer Dispersion von Niosomen in einer wäßrigen Phase

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer Dispersion von Niosomen in einer wäßrigen Phase D. Dieses Verfahren ermöglicht es, die Bildung der Niosome in Dispersion in einer wäßrigen Phase D zu erleichtern. Gleichzeitig wird die Stabilität dieser Niosome sowie die darin eingekapselte Menge erhöht.

Die Niosome bestehen jeweils aus einer Lipidschale oder mehreren im wesentlichen konzentrischen Lipidschalen. Diese Schale(n) kapselt (kapseln) eine wäßrige Phase E ein. Vor der Bildung dieser Niosome gibt man zu den die Schalen der Niosome bildenden Lipiden Cholesterinphosphat in einer Menge von 1-40 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Lipidphase.

DE 37 13 492 A 1

## Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung einer Dispersion von Niosomen in einem wäßrigen Milieu *D*, die jeweils aus einer Lipidschale oder mehreren, im wesentlichen konzentrischen Lipidschalen bestehen, wobei die Schale(n) eine wäßrige Phase *E* einkapselt (einkapseln), **dadurch gekennzeichnet**, daß man vor der Bildung dieser Niosome zu einem oder mehreren nicht-ionischen Lipid(en), das (die) zur Bildung der Niosomschalen dient (dienen), mindestens ein Cholesterinphosphat in Form der freien Säure oder als Ammonium-, Erdalkalimetall- oder Alkalimetallsalz der Säure in einer Menge von 1–40 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Lipidphase, gibt.

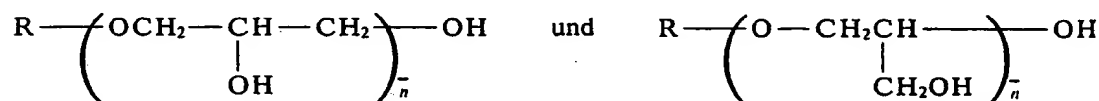
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Cholesterinphosphat als freie Säure oder als gegebenenfalls substituiertes Ammonium-, Natrium- oder Kaliumsalz einsetzt.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß man zur Herstellung einer Dispersion von Niosomen in der wäßrigen Phase *D* eine planare lamellare Phase bildet, indem man die wäßrige Phase *E* in das nicht-ionische flüssige Lipid einführt, anschließend die Phase *D* zugibt, und daß man dann zur Herstellung der gewünschten Dispersion von Niosomen heftig bewegt.

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß man als Lipid(e) zur Bildung der Niosomschalen mindestens ein nicht-ionisches Amphiphil natürlichen oder synthetischen Ursprungs einsetzt, das pro Molekül eine oder mehrere lange Kohlenwasserstoffkette(n) und eine oder mehrere hydrophile Gruppe(n) besitzt.

5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß man als nicht-ionisches Amphiphil mindestens eine der folgenden Verbindungen einsetzt:

lineare oder verzweigte Polyglycerinether der folgenden Formeln:



worin

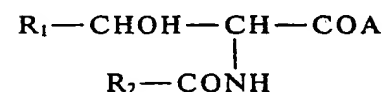
$\bar{n}$  einen statistischen Mittelwert von 1 bis 6 darstellt, R eine lineare oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte aliphatische Kette mit 12 bis 30 Kohlenstoffatomen, Kohlenwasserstoffreste von Lanolinalkoholen oder 2-Hydroxyalkylreste von langkettigen  $\alpha$ -Dienen bedeutet; polyoxyethylenierte Fettalkohole oder polyoxyethylenierte Sterine;

Polyolether;

gegebenenfalls oxyethylenierte Polyolester;

Glykolipide natürlichen oder synthetischen Ursprungs, lineare oder verzweigte Polyglycerinether mit zwei Fettketten und

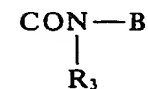
Hydroxyamide der folgenden allgemeinen Formel:



worin

R<sub>1</sub> einen Alkyl- oder Alkenylrest mit 7–21 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R<sub>2</sub> einen gesättigten oder ungesättigten C<sub>7</sub>–C<sub>31</sub>-Kohlenwasserstoffrest bedeutet und COA für einen Rest



worin B für einen von primären oder sekundären, mono- oder polyhydroxylierten Aminen abgeleiteten Rest steht und R<sub>3</sub> ein Wasserstoffatom oder einen Methyl-, Ethyl- oder Hydroxyethylrest bedeutet, oder für einen Rest COOZ steht, worin Z den Rest eines C<sub>3</sub>–C<sub>7</sub>-Polyols bedeutet.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß man zu den zur Herstellung der Niosome bestimmten Amphiphilen mindestens ein Additiv gibt, das ausgewählt ist unter langkettigen Alkoholen und Diolen, Sterinen, langkettigen Aminen, Hydroxyalkylaminen, polyoxyethylenierten Fettaminen, langkettigen Aminoalkoholestern und deren Salzen, Fettalkolphosphorsäureestern, Alkylsulfaten und ionischen Sterinderivaten, die sich von den Cholesterinphosphaten unterscheiden.

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß man zur Bildung der Dispersion von Kügelchen 0,5–25 Gew.-% nicht-ionische(s) Amphiphil(e) einsetzt, bezogen auf das Gesamtgewicht der zu erhaltenden Dispersion von Niosomen.

8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß man zu den Amphiphilen, die zur Bildung der Kügelchen dienen, mindestens eine aktive, fettlösliche Substanz, beispielsweise keratolytische Mittel, antiinflammatorische Mittel und Antioxidantien, hinzufügt.

9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß man als wäßrige Phase *E*, die in die Niosome eingekapselt wird, eine wäßrige Lösung einer oder mehrerer Wirkstoffe einsetzt, die



10. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß die wäßrigen Phasen *D* und *E* identisch sind.
11. Verfahren nach Anspruch 9 oder 10, wobei man ein in der Kosmetik einsetzbares Mittel erhält, dadurch gekennzeichnet, daß man in die wäßrige Phase *E* mindestens ein Produkt gibt, das ausgewählt ist unter Befeuchtungsmitteln, künstlichen Bräunungsmitteln, wasserlöslichen Sonnenschutzmitteln, Antiperspirantien, Deodorantien, adstringierenden Mitteln, kühlenden Produkten, Stärkungsmitteln, Narben verheilenden Produkten, keratolytischen Produkten, Enthaarungsmitteln, Parfümwässern, wasserlöslichen Farbstoffen, Antischuppenmitteln, Anti-Seborrhöemitteln, Oxidationsmitteln, Reduktionsmitteln und Extrakten von tierischen und pflanzlichen Geweben.
12. Verfahren nach Anspruch 9 oder 10, wobei man ein in der Pharmazie einsetzbares Mittel erhält, dadurch gekennzeichnet, daß man in die wäßrige Phase *E* mindestens ein Produkt einführt, das ausgewählt ist unter Vitaminen, Hormonen, Enzymen, Impfstoffen, antiinflammatorischen Mitteln, Antibiotika und Bakteriziden.
13. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß man die Dispersion von Niosomen mit mindestens einer mit Wasser nicht mischbaren flüssigen Phase *L* vermischt, welche in der wäßrigen Phase *D* dispergiert werden soll.
14. Verfahren nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Menge der mit Wasser nicht mischbaren flüssigen Phase von 2–70 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht des Mittels, zugibt, wobei das Gewichtsverhältnis von amphiphilem Lipid (amphiphilen Lipiden), das (die) die Niosome ausmacht (ausmachen), zu mit Wasser nicht mischbarer, dispergierter flüssiger Phase von 0,02/1 bis 10/1 beträgt.
15. Verfahren nach Anspruch 13 oder 14, dadurch gekennzeichnet, daß die flüssige, mit Wasser nicht mischbare, in der wäßrigen Phase *D* dispergierte, Phase ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Ölen, wie Ester von Fettsäuren und Polyolen sowie Estern von Fettsäuren und verzweigten Alkoholen der Formel  $R_4\text{-COOR}_5$ , worin  $R_4$  den Rest einer höheren Fettsäure mit 7 bis 19 Kohlenstoffatomen und  $R_5$  eine verzweigte Kohlenwasserstoffkette mit 3 bis 20 Kohlenstoffatomen bedeutet, Kohlenwasserstoffen, wie Hexadecan, Paraffinöl, Perhydrosqualen; halogenierten Kohlenstoffverbindungen, wie Perfluordecahydronaphthalin; Perfluortributylamin; Polysiloxanen; Estern von organischen Säuren; Ethern und Polyethern.
16. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß man in die wäßrige Phase *D* mindestens ein Adjuvans einführt, das ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus opakmachenden Mitteln, gelbildenden Mitteln, Aromastoffen, Parfüms, Sonnenfiltern und Farbstoffen.
17. Dispersion von Niosomen in einem wäßrigen Milieu *D*, wobei die Niosome jeweils aus einer Lipidschale oder aus mehreren im wesentlichen konzentrischen Lipidschalen bestehen, die eine wäßrige Phase *E* einkapselt (einkapseln), dadurch gekennzeichnet, daß die Dispersion erhältlich ist nach dem Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 16.

### Beschreibung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer Dispersion von Niosomen in einer wäßrigen Phase und eine nach diesem Verfahren erhältliche Dispersion von Niosomen.

Bei den erfindungsgemäß erhältlichen Dispersionen handelt es sich um wäßrige Dispersionen von Niosomen, die in der Kosmetik, in der Pharmazie und für Nahrungsmittelzwecke eingesetzt werden können. Mit dem erfindungsgemäßen Verfahren wird die Bildung dieser Niosome erleichtert. Gleichzeitig wird die Stabilität der Niosome in den wäßrigen Dispersionen sowie deren Einkapselungsvermögen erhöht.

Bekanntlich können bestimmte Lipide in Anwesenheit von Wasser mesomorphe Phasen bilden, deren Ordnungszustand zwischen dem kristallinen Zustand und dem flüssigen Zustand liegt. Von diesen Lipiden, die zu mesomorphen Phasen führen können, ist bereits berichtet worden, daß sich einige von ihnen in einer wäßrigen Lösung auflösen können und Kügelchen bilden, die in dem wäßrigen Milieu dispergiert sind. Diese Kügelchen bestehen aus multimolekularen Schichten und vorzugsweise aus bimolekularen Schichten.

In der FR-PS 23 15 991 sind bereits Dispersionen von Lipidkügelchen beschrieben. Diese Kügelchen zeichnen sich dadurch aus, daß sie eine Schalenstruktur besitzen und aus zwei oder mehreren Lipidschichten aufgebaut sind, die voneinander durch Schichten aus einer wäßrigen Phase getrennt sind. Sie können somit dazu eingesetzt werden, in den "wäßrigen Abteilen" zwischen den Lipidschichten wasserlösliche aktive Substanzen, beispielsweise Pharmazeutika oder kosmetische Wirkstoffe, einzukapseln und diese vor den außen herrschenden Bedingungen zu schützen. Die zur Bildung derartiger Kügelchen eingesetzten Lipidverbindungen können ionische Verbindungen sein. In letzterem Fall erhält man Liposome. Es kann sich auch um nicht-ionische Verbindungen handeln; in diesem Fall erhält man Niosome.

Die vorliegende Erfindung befaßt sich mit derartigen Niosomen.

Bei der Herstellung von Niosomen kann man verschiedene Additive zusammen mit den nicht-ionischen Lipidverbindungen zur Anwendung bringen, um die Permeabilität oder die Oberflächenladung der Kügelchen zu modifizieren. In den Fr-PSen 23 15 991, 24 85 921 und 24 90 504 sind verschiedene derartige Additive beschrieben. Auch ist bekannt, daß man, falls man die Permeabilität der Bläschen verringern möchte, zu den Lipidverbindungen Sterine, insbesondere Cholesterin, hinzugeben kann. Diese Sterine erhöhen die Steifigkeit der Mehrschichtschichten.

Es ist ferner bekannt, daß die Einverleibung von elektrisch geladenen Molekülen in die Wand der Niosome die Eigenschaften dieser Mehrschichtgebilde beeinflusst. Die geladenen Lipide, wie Dicytylphosphat, Phosphatidsäure, Amine oder quaternäre Ammoniumverbindungen mit langkettigen Kohlenwasserstoffen, verbessern die Stabilität der Bläschen, indem sie verhindern, daß diese ausfallen und sich dadurch sogar in Anwesenheit von Elektrolyten vereinigen. Außerdem kann die Menge an eingekapselten wasserlöslichen Substanzen erhöht werden, indem die Dicke der wäßrigen Schalen gesteigert wird, welche die Mehrfachlipidschichten trennen.

A. Colombat et al. haben außerdem in Biochemie (1981), 63, 795–798 für diese Liposome berichtet, daß das

Cholesterinphosphat, d. h. ein hydrophiler Ester des Cholesterins, einerseits die Wirkungen eines geladenen Amphiphils (d. h. die Stabilität der Liposome und deren Einkapselungsvermögen wird erhöht) und andererseits die Wirkung des Cholesterins (d. h. die Permeabilität der Liposome wird verringert) in sich vereinigt. Dennoch wurde festgestellt, daß die Einverleibung von mehr als 5 Gew.-% an geladenen Lipiden in die Bläschenmembran sowohl zu einer starken Permeabilität für die gelösten Stoffe führt als auch eine Auskristallisation des geladenen Lipids herbeiführt. Dem Fachmann sind somit Liposome bekannt, deren Lipidschalen Cholesterinphosphat enthalten. Der Fachmann wußte jedoch nicht, daß die Verwendung dieses Additivs Nachteile mit sich bringt.

Überraschend wurde nun erfindungsgemäß gefunden, daß Cholesterinphosphate die oben erwähnten Nachteile nicht besitzen, wenn sie zusammen mit Niosomen zum Einsatz gelangen, und sich von anderen geladenen Lipiden dadurch unterscheiden, daß man sie in einer Menge bis zu 40 Gew.-% der Lipidmembran einverleiben kann, ohne daß man eine Auskristallisation feststellt. Selbst bei bereits erhöhten Prozentsätzen in der Membran (10 Gew.-%) verursachen sie nur eine geringe Permeabilität.

Erfindungsgemäß wird ein Verfahren bereitgestellt, mit dem die Bildung einer Dispersion von Niosomen in einem wäßrigen Milieu *D* erleichtert und mit dem gleichzeitig die Stabilität und das Einkapselungsvermögen dieser Niosome verbessert wird.

Gegenstand der Erfindung ist somit ein Verfahren zur Herstellung einer Dispersion von Niosomen in einem wäßrigen Milieu *D*, die jeweils aus einer Lipidschale oder mehreren, im wesentlichen konzentrischen Lipidschalen bestehen, wobei die Schale(n) eine wäßrige Phase *E* einkapselt (einkapseln), das dadurch gekennzeichnet ist, daß man vor der Bildung dieser Niosome zu einem oder mehreren Lipid(en), das (die) zur Bildung der Niosomschalen dient (dienen), mindestens ein Cholesterinphosphat in Form der freien oder durch ein Ammonium-, Erdalkalimetall- oder Alkalimetallkation neutralisierten Säure in einer Menge von 1–40 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Lipidphase, gibt.

In der Praxis hängt der obere Grenzwert von der Art des eingesetzten Lipids ab und kann zwischen 10 und 40 Gew.-% in der Lipidphase von Niosomen betragen.

Vorzugsweise setzt man ein gegebenenfalls substituiertes Ammonium-, Natrium- oder Kaliumcholesterinphosphat ein.

Zur Herstellung der Dispersion der Niosome in der wäßrigen Phase *D* kann man jedes beliebige, im Stand der Technik bekannte und beschriebene Verfahren zur Anwendung bringen.

Man kann beispielsweise dasjenige Verfahren einsetzen, das darin besteht, daß man die Lipide in einem flüchtigen Lösungsmittel löst, um einen dünnen Film von Lipiden auf den Seitenwänden eines Gefäßes zum Verdampfen des Lösungsmittels zu bilden, daß man in dieses Gefäßes die einzukapselnde wäßrige Phase *E* einführt und daß man das Gemisch mechanisch rührt oder bewegt, bis man die Dispersion der Niosome mit der gewünschten Größe erhält. In diesem Fall sind die wäßrigen Phasen *D* und *E* notwendigerweise identisch.

Man kann auch das in der FR-PS 23 15 991 beschriebene Verfahren zur Anwendung bringen. Dieses besteht darin, daß man eine flache lamellare Phase bildet, indem man die einzukapselnde wäßrige Phase *E* in das nicht-ionische flüssige Lipid oder die nicht-ionischen flüssigen Lipide bei einer Temperatur, die geringfügig höher ist als die Schmelztemperatur der Lipide, einführt, anschließend zur erhaltenen lamellaren Phase eine wäßrige Phase der Dispersion *D* gibt, die mit der wäßrigen Phase *E* identisch sein kann aber nicht muß, und daß man heftig rührt bzw. bewegt, beispielsweise mechanisch, so daß man eine Umwandlung der planen lamellaren Phase zu einer Dispersion in der wäßrigen Phase *D* von Niosomen unter Einkapselung der wäßrigen Phase *E* erzielt. Je nach den eingesetzten Mitteln zur Herstellung der Dispersion (Ultradispersiervorrichtung, Homogenisator und/oder Ultraschall) und je nach der Zeitdauer des Bewegens bzw. Rührens oder Schüttelns (15 min bis zu einigen Stunden), erhält man Niosome, deren mittlerer Durchmesser zwischen etwa 0,025 und etwa 5 µm liegt.

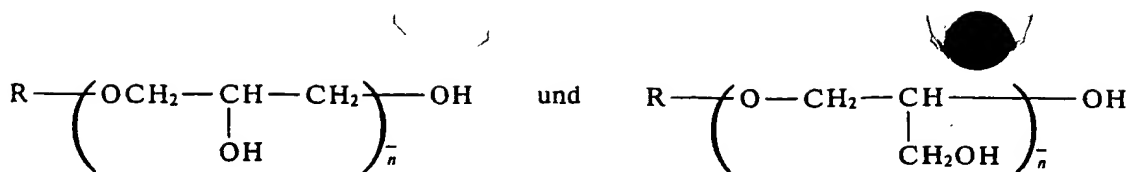
Das oben beschriebene Verfahren ist insbesondere dann zweckmäßig, wenn man multilamellare Niosome einzusetzen wünscht. Wünscht man unilamellare Niosome, dann kann man zu deren Herstellung das in der FR-PS 25 43 018 beschriebene Verfahren zur Anwendung bringen. Nach diesem Verfahren solubilisiert man Lipide, die zur Bildung der Schale der Niosome dienen, in mindestens einem wasserunlöslichen Lösungsmittel. Man konditioniert die Lipidlösung im flüssigen Zustand in einem Behälter bei einem Druck  $P_1$  und einer Temperatur  $\Theta_1$ . Man konditioniert die wäßrige einzukapselnde Phase *E* bei einem Druck  $P_2$  und einer Temperatur  $\Theta_2$  und injiziert die Lipidlösung in die wäßrige Phase derart, daß das Lösungsmittel (oder die Lösungsmittel) der Lipidlösung verdampft (verdampfen), wenn es (sie) mit der wäßrigen Phase in Kontakt kommt (kommen). Diese Injektion wird mit einem verminderten Ausstoß durchgeführt, so daß am Anfang Tröpfchen entstehen. Der Druck  $P_2$  ist dabei niedriger als der Druck  $P_1$  und der Dampfdruck des Lösungsmittels (oder der Lösungsmittel) in diesen Tröpfchen bei der Temperatur  $\Theta_2$ .

Wie bereits oben ausgeführt, wird das Cholesterinphosphat zu irgendeinem Zeitpunkt vor der Bildung der Niosome hinzugefügt; d. h. sobald man zur Bildung einer lamellaren Phase schreitet, sei es vor oder sei es nach der Herstellung dieser lamellaren Phase.

Die für die Herstellung der Kügelchen verwendbaren Lipide sind nicht-ionische Amphiphile natürlichen oder synthetischen Ursprungs, die pro Molekül einen oder mehrere langkettige gesättigte oder ungesättigte, lineare oder verzweigte Kohlenwasserstoffe mit insbesondere 8–30 Kohlenstoffatomen, wie Öl-, Lanolin-, Tetradecyl-, Hexadecyl-, Isostearyl-, Laurin- und Alkylphenylketten, und eine (oder mehrere) hydrophile Gruppe(n) aufweisen.

Die hydrophilen Gruppen dieser nicht-ionischen Amphiphilen sind vorzugsweise polyoxyethylenierte oder polyglycerinierte Gruppen oder Gruppen, die von gegebenenfalls oxyethylenierten Polyolestern der Hydroxyamidderivate abstammen. Diese nicht-ionischen Lipidverbindungen sind vorteilhafterweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus:

linearen oder verzweigten Polyglycerinethern der folgenden Formeln:



worin

$\bar{n}$  einen statistischen Mittelwert von 1–6 darstellt und R eine lineare oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte aliphatische Kette mit 12–30 Kohlenstoffatomen, die Kohlenwasserstoffreste von Lanolinalkoholen oder die 2-Hydroxyalkylreste von langkettigen  $\alpha$ -Dienen bedeutet;

polyoxyethylenierten Fettalkoholen;

Polyolethern;

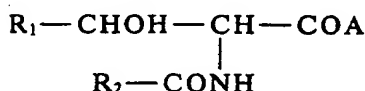
polyoxyethylenierten Sterinen;

gegebenenfalls oxyethylenierten Polyolestern und insbesondere polyoxyethylenierten Sorbitestern;

Glykolipiden natürlichen oder synthetischen Ursprungs, beispielsweise Cerebrosiden; linearen oder verzweigten

Polyglycerinethern mit zwei Fettketten; und

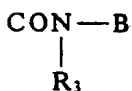
Hydroxyamiden, wie diejenigen, die in der französischen Patentanmeldung Nr. 25 88 256 beschrieben sind und welche die folgende Formel besitzen:



worin

R<sub>1</sub> einen Alkyl- oder Alkenylrest mit 7–21 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R<sub>2</sub> einen gesättigten oder ungesättigten C<sub>7</sub>–C<sub>31</sub>-Kohlenwasserstoffrest und COA für einen Rest



worin B einen von primären oder sekundären, mono- oder polyhydroxylierten Aminen abgeleiteten Rest bedeutet und R<sub>3</sub> für ein Wasserstoffatom oder einen Methyl-, Ethyl- oder Hydroxyethylrest steht, oder für COOZ steht, worin Z den Rest eines C<sub>3</sub>–C<sub>7</sub>-Polyols bedeutet.

Verschiedene Additive können mit der Lipidverbindungen auf bekannte Weise assoziiert sein, um die Permeabilität oder die Oberflächenladung der Kügelchen zu modifizieren. So kann man für diesen Zweck beispielsweise Alkohole und Diöle mit langer Kette, Sterine, beispielsweise Cholesterin und  $\beta$ -Sitosterin, langkettige Amine, Hydroxyalkylamine, polyoxyethylenierte Fettamine, langkettige Aminoalkoholester sowie deren Salze, Phosphorsäureester von Fettalkoholen, beispielsweise Natriumdicetylphosphat, und Alkylsulfate, beispielsweise das Natriumcetylsulfat, und ionische Derivate von Sterinen, die sich von den Cholesterinphosphaten unterscheiden, hinzugeben.

Zur Bildung der Dispersion von Niosomen kann man vorteilhafterweise 0,5–25 Gew.-% nicht-ionische Amphiphile zur Anwendung bringen, bezogen auf das Gesamtgewicht der herzustellenden Dispersion von Niosomen.

Die Seitenwände der Kügelchen können auch mindestens eine aktive fettlösliche Substanz enthalten. Es kann sich dabei beispielsweise um ein keratolytisches Mittel, wie Retinoinsäure, ein antiinflammatorisches Mittel, wie  $\beta$ -Metason-17-valerat, oder um ein Antioxidans, wie Vitamin E und das Acetat davon, oder Ascorbylpalmitat handeln. Dies ist insbesondere dann von Interesse, wenn man das erfindungsgemäße Mittel topisch anwenden möchte.

Auch die in die Kügelchen einzukapselnde wässrige Phase E kann eine wässrige Lösung eines Wirkstoffs sein und ist vorzugsweise isosmotisch mit der Phase D der Dispersion. Die Phasen D und E können identisch sein.

Für ein kosmetisches Mittel kann die in den Niosomen eingekapselte wässrige Phase E beispielsweise mindestens eines der folgenden Produkte enthalten: Befeuchtungsmittel, beispielsweise Glycerin, Sorbit, Pentaerythrit, Inosit, Pyrrolidincarbonsäure und die Salze davon; künstliche Bräunungsmittel, wie Dihydroxyaceton, Erythrose, Glycerinaldehyd,  $\gamma$ -Dialdehyd, wie 2,3-Dihydroxysuccinaldehyd, gegebenenfalls zusammen mit Farbstoffen; wasserlösliche Sonnenschutzmittel; Antiperspirantien; Deodorantien; adstringierende Mittel; erfrischende, stärkende, narbenverheilende, keratolytische und depilatorische Produkte; Extrakte von tierischen oder pflanzlichen Geweben; Parfümwässer; wasserlösliche Farbstoffe; Antischuppenmittel; Antiseborrhöemittel; Oxidationsmittel, wie Wasserstoffperoxid, und Reduktionsmittel, wie Thioglykolsäure und die Salze davon.

Handelt es sich um ein in der Pharmazie einzusetzendes Mittel, dann enthält die in den Niosomen eingekapselte wässrige Phase E vorzugsweise mindestens eines der folgenden Produkte; Vitamine, Hormone, Enzyme, wie Dismutasesuperoxid, Impfstoffe, antiinflammatorische Mittel, wie Hydrokortison, Antibiotika und Bakterizide.

Die wässrige Phase D, welche die Niosome umgibt, kann auch mindestens eine flüssige, mit Wasser nicht mischbare, in dieser wässrigen Phase D dispergierte Phase aufweisen. Diese flüssige, mit Wasser nicht mischbare Phase kann ein Öl oder ein Bestandteil sein, der ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Kohlenwasserstoffen, halogenierten Kohlenstoffverbindungen, Polysiloxanen, organischen Säureestern, Ethern und Polyethern. Die Menge der flüssigen, mit Wasser nicht mischbaren, in der wässrigen Phase D dispergierten Phase macht vorteilhafterweise etwa 2–70 Gew.-% aus, bezogen auf das Gesamtgewicht des Mittels, wobei der relative Gewichtsanteil der die Niosome darstellenden amphiphilen Lipide (oder des die Niosome darstellenden amphiphilen Lipids), bezogen auf die mit Wasser nicht mischbare, dispergierte, flüssige Phase (oder die mit Wasser

nicht mischbaren dispergierten, flüssigen Phasen) zwischen 0,02/1 und 10/1 liegt.

Das Öl, das dazu eingesetzt wird, um in der wäßrigen Phase *D* dispergiert zu werden, ist vorteilhafterweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Estern von Fettsäuren und Polyolen, insbesondere flüssigen Triglyceriden, und Estern von Fettsäuren und verzweigten Alkoholen der Formel  $R_4\text{-COOR}_5$ , worin  $R_4$  den Rest einer höheren Fettsäure mit 7–19 Kohlenstoffatomen und  $R_5$  eine verzweigte Kohlenwasserstoffkette mit 3–20 Kohlenstoffatomen bedeuten. Handelt es sich in einem derartigen Fall bei dem Öl um einen Ester von Fettsäuren und Polyolen, dann ist dieses Öl vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Sonnenblumen-, Mais-, Soja-, Kürbis-, Traubenkern-, Jojoba-, Sesam- und Süßmandelöl und Tricapropacrylat von Glycerin. Handelt es sich bei dem Öl hingegen um einen Ester von höheren Fettsäuren und einem verzweigten Alkohol, dann ist dieses Öl vorzugsweise Purcellinöl.

Zur Herstellung der mit Wasser nicht mischbaren, flüssigen Phase, kann man vorteilhafterweise auch Hexadecan, Paraffinöl, Perhydrosqualen, Perfluortributylamin, Perfluordecahydronaphthalin und flüssiges Silikonöl einsetzen.

Die wäßrige Phase *D*, welche die Niosome umschließt, kann auch mindestens eines der folgenden Adjuvantien enthalten: opackmachende Mittel, gelbildende Mittel, Aromastoffe, Parfüms, Sonnenfilter und Farbstoffe. Diejenigen dieser Adjuvantien, die fettlöslich sind, können in der mit Wasser nicht mischbaren, in der flüssigen Phase *D* dispergierten, flüssigen Phase gelöst sein, sofern man eine derartige Dispersion einsetzt.

Falls die mit Wasser nicht mischbare, zur enthaltenen wäßrigen Phase, welche die Niosome umgibt, hinzugefügte, dispergierte Flüssigkeit gelöste Adjuvantien enthalten soll, dann werden diese Adjuvantien vor der Herstellung der Dispersion gelöst.

Bei derartigen Adjuvantien kann es sich beispielsweise um Sonnenfilter, wie 2-Ethylhexyl-p-dimethylaminobenzoat, oder um Substanzen zur Verbesserung des Zustandes von trockener oder seniler Haut, insbesondere um unverseifbare Bestandteile von Soja und Advokados, Tocopherole, Vitamine E und F und Antioxidantien handeln.

Die Dispersion des Öls in Wasser, welche das äußere Milieu der Dispersion der Niosome darstellt, kann mindestens ein Additiv enthalten, insbesondere ein gelbildendes Mittel oder ein Parfüm. Das Additiv wird zu der Dispersion zum gleichen Zeitpunkt wie das Öl hinzugegeben. Das gelbildende Mittel kann in einer Konzentration von 0,1–2% zugegeben werden, wobei diese Prozentangaben Gewichtsprozent sind und auf das Gesamtgewicht des Mittels bezogen sind. Zu diesen einsetzbaren gelbildenden Mitteln zählen Cellulosederivate; Alginderivate und natürliche Gummien. Als gelbildendes Mittel setzt man vorzugsweise Hydroxyethylcellulose, vernetzte Polyacrylsäure, die im Handel von der Firma GOODRICH unter der Bezeichnung "CARBOPOL 940" erhältlich ist, Satiagum oder Adragant, ein.

Stellt man ein Mittel her, das eine Dispersion einer mit Wasser nicht mischbaren Flüssigkeit (oder mit Wasser nicht mischbare Flüssigkeiten) enthält, dann stellt man fest, daß diese Dispersion stabil ist, ohne daß ein Emulgator zur Anwendung gekommen ist.

Gegenstand der Erfindung ist somit auch eine Dispersion von Niosomen in einem wäßrigen Milieu *D*, wobei diese Niosome jeweils aus einer Lipidschale oder mehreren im wesentlichen konzentrischen Lipidschalen bestehen, die eine wäßrige Phase *E* einkapselt (einkapseln), wobei diese Dispersion dadurch gekennzeichnet ist, daß sie nach dem oben beschriebenen Verfahren erhältlich ist.

Die erfindungsgemäße Dispersion kann im wäßrigen Milieu *D* Kügelchen verschiedenen Typs enthalten. In diesem Fall kann man jeden Typ von Kügelchen getrennt herstellen und vermischt anschließend die verschiedenen erhaltenen Dispersionen. Man kann somit zu einer nach dem erfindungsgemäßen Verfahren erhaltenen Dispersion von Niosomen eine Dispersion von Liposomen irgendeines im Stand der Technik bekannten Typs hinzufügen.

Nachstehend sind einige Beispiele für die Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens sowie einige Formulierungsbeispiele angegeben, welche die Verwendung der erfindungsgemäßen Dispersion von Kügelchen erläutern.

Die Herstellung der in den nachstehend aufgeführten Beispielen beschriebenen kosmetischen oder pharmazeutischen Formulierungen kann man in einer oder zwei Stufen durchführen.

In einer ersten Stufe stellt man eine wäßrige Dispersion nach dem in der FR-PS 23 15 991 (Beispiele 1 bis 3) beschriebenen Verfahren her. Die wäßrige Dispersion von Lipidkügelchen stellt man her, wobei man folgende Substanzen einsetzt:

ein nicht-ionisches amphiphiles Lipid,

Cholesterinphosphat, das man entweder allein oder zusammen mit Cholesterin einsetzt, und

kosmetisch aktive Substanzen, die fett- und/oder wasserlöslich sind, und entsalztes Wasser.

In einer zweiten Stufe, die gegebenenfalls durchzuführen ist, und zwar in Abhängigkeit vom kosmetischen oder pharmazeutischen Charakter der Formulierung, gibt man das Öl in das äußere Milieu, und zwar derart, daß man ein Öl-in-Wasser-System nach dem in den Fr-PSen 24 85 921 und 25 32 191 beschriebenen Verfahren herstellt. Man kann auch verschiedene kosmetische oder pharmazeutische Additive hinzufügen.

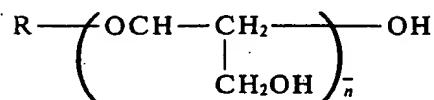
#### Beispiel 1

#### Pflegecreme für trockene Haut

#### 1. Stufe:

In ein Gefäß aus rostfreiem Stahl wiegt man folgende Produkte ein:

nicht-ionisches amphiphiles Lipid der Formel



worin R einen Hexadecylrest bedeutet und  $\bar{n}$  für einen statistischen Mittelwert von 3 steht  
Cholesterin

4,00 g  
2,00 g.

Durch Schmelzen bei einer Temperatur von 110°C unter einer Stickstoffatmosphäre vermischt man diese beiden Produkte. Dann fährt man die Temperatur des geschmolzenen Gemisches auf 90°C zurück. Man gibt 20 g entsalztes Wasser zu und homogenisiert das erhaltene Gemisch bei einer Temperatur von 90°C.

Bei dieser Temperatur gibt man 2 g Cholesterinphosphat (in Form der Säure) zu und homogenisiert das Gemisch, bis die nicht-assoziierten Lipidkristalle völlig verschwunden sind. Dies überwacht man mit Hilfe eines optischen Mikroskops unter Verwendung von polarisiertem Licht.

Man gibt dann zu:

Methyl-p-hydroxybenzoat (Stabilisierungsmittel)  
Glycerin  
entsalztes Wasser

0,30 g  
5,00 g  
25,50 g.

Bei einer Temperatur von 70°C homogenisiert man das Gemisch mit Hilfe einer Ultradispersgiervorrichtung vom Typ "Virtis", bis die mittlere Größe der erhaltenen Bläschen 0,5 µm beträgt.

## 2. Stufe:

Man gibt zum oben beschriebenen Gemisch die folgenden Produkte:

Süßmandelöl  
Cetiol LC, vertrieben von der Fa. Henkel  
(Gemisch von Estern aus C<sub>8</sub>—C<sub>10</sub>-Säuren und  
C<sub>12</sub>—C<sub>18</sub>-Fettalkoholen)

5,00 g  
  
10,00 g

Das Ganze behandelt man in einer Ultradispersgiervorrichtung "Virtis", bis die Ölkügelchen einen mittleren Durchmesser von etwa 1 µm besitzen.

Man gibt dann folgende Additive zu:

Parfüm  
vernetzte Polyacrylsäure, vertrieben unter  
der Bezeichnung "CARBOPOL 940" von GOODRICH  
Triethanolamin  
entsalztes Wasser

0,40 g  
0,40 g  
0,40 g  
25,00 g.

Diese Mittel bleibt länger als 2 Jahre stabil.

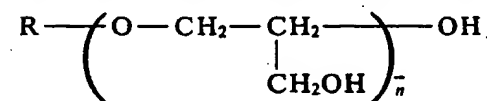
Trägt man diese Creme einmal täglich topisch auf trockene Haut von Patienten auf, dann erhält man nach einer 20-tägigen Anwendung befriedigende Ergebnisse.

## Beispiel 2

### Konzentrat für gereizte Haut

In ein Gefäß aus rostfreiem Stahl wiegt man die folgenden Produkte ein:

Nicht-ionisches amphiphiles Lipid der Formel:



worin R einen Hexadecylrest bedeutet und  $\bar{n}$  für einen statistischen Mittelwert von 3 steht  
Cholesterin

7,60 g  
7,60 g.

Durch Schmelzen bei einer Temperatur von 110°C unter einer Stickstoffatmosphäre vermischt man diese beiden Produkte. Anschließend führt man die Temperatur des geschmolzenen Gemisches auf 90°C zurück.

Man gibt 40 g entsalztes Wasser und 5 g Glycerin zu. Das erhaltene Gemisch homogenisiert man bei einer Temperatur von 90°C und gibt 0,8 g Cholesterinphosphat (in Form der Säure) zu.

Man homogenisiert das Gemisch, bis die nicht-assoziierten Lipidkristalle völlig verschwunden sind. Dies überwacht man mit Hilfe eines optischen Mikroskops unter Verwendung von polarisiertem Licht.  
Man gibt dann die folgenden Produkte zu:

5	Methyl-p-hydroxybenzoat (Stabilisierungsmittel)	0,30 g
	entsalztes Wasser	38,70 g.

Man homogenisiert das Gemisch bei einer Temperatur von 70°C mit Hilfe einer Ultradispersiervorrichtung vom Typ "Virtis", bis die mittlere Größe der erhaltenen Bläschen etwa 0,3 µm beträgt.

10 Dieses Mittel bleibt länger als 2 Jahre stabil.

Trägt man diese Creme topisch zweimal täglich bei Patienten mit gereizter Aknehaut auf, dann verringert sich die Reizung nach einer oder zwei Wochen.

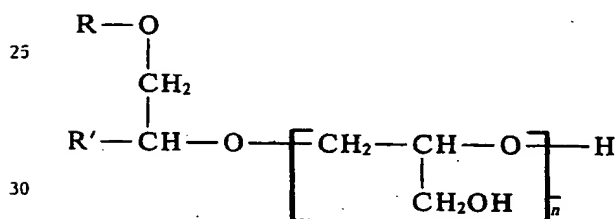
### Beispiel 3

#### Milch zur Pflege gereizter Haut

##### 1. Stufe der Herstellung:

20 In einen Becher aus rostfreiem Stahl wiegt man die folgenden Produkte ein:

Nicht-ionisches amphiphiles Lipid der folgenden Formel:



worin

R einen Dodecylrest bedeutet,

35 R' ein äquimolares Gemisch aus Tetradecyl- und Hexadecylresten bedeutet, und

$\bar{n}$  einen NMR-spektroskopisch ermittelten

statistischen Mittelwert von 5,5 bedeutet

Cholesterinphosphat (in Form der Säure)

3,8 g

0,7 g

40 Man vermischt diese beiden Produkte durch Schmelzen bei 90°C. Man gibt 10 g entsalztes Wasser zu und homogenisiert das erhaltene Gemisch bei 90°C.

Dann gibt man die folgenden Produkte zu:

45	Methyl-p-hydroxybenzoat (Stabilisierungsmittel)	0,30 g
	Glycerin	5,00 g
	entsalztes Wasser	50,70 g

50 Bei 40°C homogenisiert man das Gemisch mit Hilfe einer Ultradispersiervorrichtung vom Typ "Virtis", bis die mittlere Größe der erhaltenen Kügelchen 0,2 µm beträgt.

##### 2. Stufe der Herstellung:

55 Zu der wie oben erhaltenen wäßrigen Dispersion gibt man 15 g Sesamöl. Man behandelt das Ganze mit einer Ultradispersiervorrichtung "Virtis", bis die Öltröpfchen einen mittleren Durchmesser von etwa 1 µm besitzen.

Man gibt dann folgende Substanzen zu:

	Parfüm	0,40 g
	vernetztes Polyacrylsäure, vertrieben von der	
60	Fa. GOODRICH unter der Bezeichnung "CARBOPOL 940"	0,40 g
	Triethanolamin	0,40 g
	entsalztes Wasser	13,8 g

65 Man trägt diese Milch topisch zweimal täglich auf die gereizte Haut von Patienten auf. Diese Creme verringert nach 2-wöchiger Anwendungszeit die Reizung.

## Beispiel 4

### Milch zur Behandlung trockener Haut

#### 1. Herstellungsstufe:

In ein Gefäß aus rostfreiem Stahl wiegt man die folgenden Produkte ein:

Nicht-ionisches, amphiphiles Lipid gemäß  
Beispiel 3  
Cholesterinphosphat (in Form der Säure)

4,8 g  
3,2 g

Durch Schmelzen bei 95°C stellt man ein Gemisch dieser beiden Produkte her. Man gibt 20 g entsalztes Wasser zu und homogenisiert das erhaltene Gemisch bei 90°C.

Man gibt dann die folgenden Produkte zu:

Methyl-p-hydroxybenzoat (Stabilisierungsmittel)  
Glycerin  
entsalztes Wasser

0,3 g  
5,0 g  
36,7 g

Bei 40°C homogenisiert man das Gemisch mit Hilfe einer Ultradispersgiervorrichtung vom Typ "Virtis", bis die mittlere Größe der erhaltenen Teilchen 0,2 µm beträgt.

#### 2. Herstellungsstufe

Man gibt zu der oben erhaltenen wäßrigen Dispersion 15 g Sesamöl und unterwirft das Ganze der Einwirkung einer Ultradispersgiervorrichtung "Virtis", bis die Öltröpfchen einen mittleren Durchmesser von etwa 1 µm besitzen.

Man gibt dann die folgenden Substanzen zu:

Parfüm  
vernetzte Polyacrylsäure, von der Fa. GOODRICH  
unter der Bezeichnung "CARBOPOL 940" vertrieben  
Triethanolamin  
entsalztes Wasser

0,40 g  
0,40 g  
0,40 g  
13,80 g.

Trägt man diese Milch einmal täglich topisch bei Patienten mit trockener Haut auf, dann stellt man eine beträchtliche Verbesserung des Hautzustandes nach 2-wöchiger Anwendung fest.

## Beispiel 5

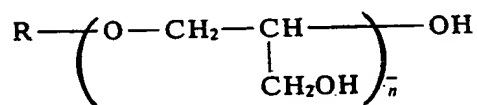
### Pflegecreme für Aknehaut

Die gesamte Herstellung dieser Creme wird bei Gelblicht einer Natriumdampflampe durchgeführt.

#### 1. Herstellungsstufe:

In einem 1-l-Rundkolben löst man in 200 ml eines Gemisches aus Chloroform und Methanol (1 : 1) die folgenden Produkte:

Nicht-ionisches Lipid der folgenden Formel:



worin R einen Hexadecylrest bedeutet und  
n für einen statistischen Mittelwert von 3 steht

Cholesterin  
Cholesterinphosphat (in Form der Säure)  
Retinoesäure, vertrieben von der Fa. ROCHE unter  
der Bezeichnung "TRETINOINE"

3,8 g  
3,8 g  
0,4 g  
0,025 g.

Man zieht das Lösungsmittel mit Hilfe eines Rotationsverdampfers ab und eliminiert die letzten Lösungsmittelsuren während eines Zeitraums von 1 h mit Hilfe einer Radialschieberpumpe.

Man bringt die erhaltene Assoziation von Lipiden mit 20 g entsalztem Wasser in Kontakt, das mit 3 g Glycerin vermischt ist. Man homogenisiert das erhaltene Gemisch bei 80°C.

Man gibt dann 0,3 g Methyl-p-hydroxybenzoat (Stabilisierungsmittel) zu, gelöst in 38,675 g entsalztem Wasser.



Man homogenisiert das Gemisch bei 60°C mit Hilfe einer Ultradispergiervorrichtung "Virtis", bis die mittlere Größe der erhaltenen Kügelchen etwa 0,3 µm beträgt.

## 2. Herstellungsstufe:

Man gibt dann 15 g Glycerintricapropylat zu und unterwirft das Ganze der Einwirkung einer Ultradispergiervorrichtung "Virtis" derart, daß die äußere Phase der Ölsdispersion Kügelchen aufweist, deren mittlerer Durchmesser etwa 1 µm beträgt.

Man gibt dann die folgenden Substanzen zu:

10	Parfüm	0,4 g
	vernetzte Polyacrylsäure, vertrieben von der	
	Fa. GOODRICH unter der Bezeichnung "CARBOPOL 940"	0,4 g
	Triethanolamin	0,4 g
15	entsalztes Wasser	13,8 g

Trägt man diese Creme zweimal täglich topisch auf die Aknehaut von Personen auf, stellt man nach einer 2-wöchigen Anwendungszeit eine beträchtliche Verbesserung fest.

## Beispiel 6

### Präparat mit Kortikoidbläschen

In ein Gefäß aus rostfreiem Stahl wiegt man die folgenden Produkte ein:

25	In Beispiel 3 eingesetztes, nicht-ionisches amphiphiles Lipid	7,6 g
	Cholesterinphosphat (in Form der Säure)	0,4 g
30	β-Methason-17-valerat (von der Fa. LARKS vertrieben)	0,08 g

Man vermischt die drei Produkte durch Schmelzen bei 90°C. Man gibt dann 20 g entsalztes Wasser zu und homogenisiert das erhaltene Gemisch bei 90°C.

Man gibt dann die folgenden Produkte zu:

35	Methyl-p-hydroxybenzoat (Stabilisierungsmittel)	0,4 g
	Glycerin	5,0 g
	entsalztes Wasser	52,02 g

Man homogenisiert das Gemisch mit Hilfe einer Ultradispergiervorrichtung vom Typ "Virtis" bei 40°C, bis die mittlere Größe der erhaltenen Bläschen 0,2 µm beträgt.

Man gibt dann folgende Produkte zu:

45	Vernetzte Polyacrylsäure, vertrieben von der Fa. GOODRICH unter der Bezeichnung "CARBOPOL 940"	0,4 g
	Triethanolamin	0,4 g
	entsalztes Wasser	13,8 g

Trägt man dieses Präparat topisch zweimal täglich bei Personen mit einer Dermatoase auf, dann kann man nach einigen Anwendungstagen eine beträchtliche Verbesserung feststellen.

## Beispiel 7

### Wäßrige Dispersion von Lipidbläschen

In einem 1-l-Rundkolben löst man in 200 ml eines Lösungsmittels (Chloroform/Methanol; Verhältnis 1/1) die folgenden Produkte:

55	In Beispiel 3 eingesetztes, nicht-ionisches amphiphiles Lipid	7,6 g
60	Cholesterinphosphat (in Form der Säure)	0,4 g
	α-Tocopherolacetat (von der Fa. ROCHE vertriebenes Produkt)	0,2 g
	α-Tocopherol (von der Fa. ROCHE vertriebenes Produkt)	0,2 g
65	Ascorbylpalmitat (von der Fa. ROCHE vertriebenes Produkt)	0,4 g



Man zieht das Lösungsmittel in einem Rotationsverdampfer ab und entfernt die letzten Lösungsmittelsuren während eines Zeitraums von 1 h mit Hilfe einer Radialschieberpumpe.

Man bringt die erhaltene Assoziation von Lipiden mit 20 g entsalztem Wasser in Kontakt und homogenisiert das erhaltene Gemisch bei 90°C.

Man gibt dann folgende Produkte zu:

Methyl-p-hydroxybenzoat (Stabilisierungsmittel)	0,3 g
Glycerin	5,0 g
entsalztes Wasser	51,3 g

Man homogenisiert das Gemisch mit Hilfe einer Ultradispergiervorrichtung "Virtis" bei 40°C, bis die mittlere Größe der erhaltenen Bläschen 0,2 µm beträgt.

Man gibt dann folgende Produkte zu:

Vernetzte Polyacrylsäure von der Fa. GOODRICH	
unter der Handelsbezeichnung "CARBOPOL 940"	
vertrieben	0,4 g
Triethanolamin	0,4 g
entsalztes Wasser	13,8 g

Trägt man diese Dispersion topisch einmal täglich auf die gealterte Haut von Patienten auf, dann erhält man nach einer 4-wöchigen Anwendungszeit befriedigende Ergebnisse.

- Leerseite -